



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ N.º de publicación: **ES 2 074 030**

⑫ Número de solicitud: **9400168**

⑬ Int. Cl.º: **A61K 9/06**

A61K 9/107

A61K 47/20

A61K 47/10

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑭ Fecha de presentación: **31.01.94**

⑮ Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.95**

Fecha de concesión: **22.12.95**

⑯ Fecha de anuncio de la concesión: **01.02.96**

⑰ Fecha de publicación del folleto de patente:
01.02.96

⑲ Titular/es: **Laboratorios S.A.L.V.A.T., S.A.**
c/ Gallo, 30-36
08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, ES

⑳ Inventor/es: **Roig Carreras, Manuel y**
Monserrat Vidal, Carlos

㉑ Agente: **Espiell Volart, Eduardo María**

㉒ Título: **Composiciones portadoras, autocalentadoras y aplicables en terapéutica por vía tópica.**

㉓ Resumen:

Composiciones portadoras, autocalentadoras y aplicables en terapéutica por vía tópica. Composiciones portadoras líquidas o semisólidas (tales como pomadas, geles, cremas o pastas) que generan calor en el momento de su aplicación, mediante la mezcla íntima "in situ" de cantidades comparables de dos partes constituyentes, una acuosa (W), constituida mayoritariamente por agua, y otra orgánica (O), constituida mayoritariamente por dimetilsulfóxido, dietilenglicol o polietilenglicol. Como agentes espesantes o gelificantes contiene carbopol, polivinilpirrolidona o poliacrilato de glicerina. Para composiciones autocalentadoras antiinflamatorias se usa piroxicam. Para composiciones autocalentadoras descongestionantes de las vías respiratorias, se usan eucaliptol, mentol, timol o guacayol, o mezclas de ellos. Para la aplicación tópica de las composiciones se usa un sobre impermeable con dos compartimentos estancos, que se corta y permite la salida simultánea de las dos partes de la composición. Esas composiciones tienen utilidad en terapéutica para favorecer la absorción del principio activo, sin producir la irritación propia de las sustancias rubefacientes empleadas a veces con este fin.

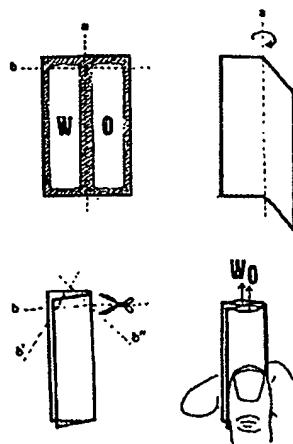


FIG. 1

ES 2 074 030 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el artº 37.3.8 L.P.

DESCRIPCION

Composiciones portadoras, autocalentadoras y aplicables en terapéutica por vía tópica

La presente invención se refiere a composiciones portadoras, líquidas o semisólidas (como pomadas, geles, cremas o pastas), de principios activos farmacéuticos para aplicación por vía tópica, así como a un dispositivo para la aplicación de las mismas.

Estado de la técnica

En el campo de la cosmética por vía tópica han sido propuestas algunas composiciones que se autocalentan en el momento de su aplicación sobre el cuerpo (composiciones autocalentadoras). Básicamente se han propuesto dos mecanismos químicos para generación de calor mediante reacción exotérmica "in situ" entre productos químicos previamente separados.

En el primer caso se usa una reacción de oxidación-reducción entre dos componentes de la composición, típicamente entre agua oxigenada como oxidante y distintos reductores: tioles en la patente DE 2.013.994 relativa a sprays cosméticos, y ácidos alfa-oxo-carboxílicos en la patente DE 1.944.591, relativa a cremas de afeitar.

En el segundo caso, el calor se produce por reacción exotérmica entre un componente de la composición y el agua externa propia de la aplicación cosmética en cuestión. Así, p.ej., en la patente JP 57064606 (Chem. Abs. 97:28.441w), relativa a lociones para las manos y champús, el calor se obtiene por reacción entre el agua externa y alcoholes (etanol o isopropanol), siendo estos últimos los componentes mayoritarios (más del 90% del total de la composición) de las composiciones portadoras de las substancias tensioactivas. En la patente EP 27.730, relativa a análogas composiciones cosméticas, dichos componentes mayoritarios (50-90%) son otros alcoholes. En todos estos casos la aplicación tópica de la composición requiere la utilización de agua externa, simultáneamente o por mojado previo.

Es bien conocido que la aplicación de calor aumenta la velocidad de absorción y difusión de muchos principios activos terapéuticos utilizados por vía tópica, aumentando así la eficacia de los mismos. Pero ninguna de las composiciones autocalentadoras antes mencionadas, propuestas en el campo de la cosmética, resulta de utilidad general en el campo de la terapéutica por vía tópica. En el primer caso porque la reacción de oxidación-reducción puede resultar intolerable para el paciente o químicamente incompatible con el principio activo terapéutico. En el segundo caso porque la utilización de agua externa no es generalmente aceptable en la aplicación de un fármaco, por varias posibles razones: incompatibilidad con el fármaco, falta de asepsia, dificultad de dosificación, pérdidas incontroladas del fármaco, etc.

Aumentar la efectividad de la aplicación tópica de principios activos farmacéuticos mediante el suministro local de calor constituye, pues, un problema general en terapéutica. Por otra parte, el contraste entre la temperatura del cuerpo humano y la temperatura de las composiciones habitualmente usadas en terapéutica por

vía tópica, provoca una desagradable sensación de frío en la aplicación de las mismas, lo que resulta especialmente problemático con los niños.

Explicación de la invención

La presente invención proporciona composiciones portadoras líquidas o semisólidas (tales como pomadas, geles, cremas o pastas) para la administración tópica de principios activos terapéuticos en humanos o animales, caracterizadas porque generan calor en el momento de su aplicación, mediante la mezcla íntima "in situ" de cantidades comparables de dos partes constituyentes, una acuosa (W) y otra orgánica (O), líquidas o semisólidas, previamente separadas; estando dicha parte acuosa constituida mayoritariamente por agua, por ejemplo en forma de gel acuoso; estando dicha parte orgánica constituida mayoritariamente por productos orgánicos, que, siendo líquidos o semisólidos de por si o estando en forma espesada o de gel, y siendo farmacéuticamente aceptables para uso tópico, sean total o substancialmente miscibles con agua y den una reacción de mezclado exotérmica; estando los principios activos farmacéuticos suspendidos o disueltos en una de las dos partes o en ambas; y pudiendo contener las mencionadas partes otros componentes minoritarios no-terapéuticos, tales como espesantes, estabilizantes, antioxidantes, perfumes, etc.

Los productos orgánicos más adecuados para constituir mayoritariamente la parte orgánica (O) son dimetilsulfóxido, dietilenglicol o polietilenglicol. Como agentes espesantes o gelificantes son especialmente adecuados el carbopol (hasta en un 5% en una o ambas partes), la polivinilpirrolidona (hasta en un 5%) el poliacrilato de glicerina (hasta en un 30%) y la hidroxietilcelulosa (hasta en un 10%).

Es conveniente que la parte acuosa contenga la cantidad suficiente de una base, soluble en agua y farmacéuticamente aceptable, para conseguir un pH substancialmente neutro.

Entre los principios activos farmacéuticos adecuados para ser administrados mediante las composiciones autocalentadoras objeto de la presente invención se encuentra: un agente antiinflamatorio no-esteroidal, como piroxicam, cinoxicam, tenoxicam o diclofenac; un anestésico local, como alcohol benzílico, lidocaína o benzocaina; un antibiótico, como ciprofloxacino o amoxicilina; un expectorante o antiséptico, como eucaliptol, timol, guayacol, mentol o alcanfor; un agente anticelulítico, como xantinas o extracto de centella; un agente antihistamínico, como prometazina.

Para composiciones autocalentadoras antiinflamatorias es especialmente preferido el principio activo piroxicam. Para composiciones autocalentadoras descongestionantes de las vías respiratorias, son principios activos preferidos los siguientes: eucaliptol, mentol, timol o guayacol, o mezcla de ellos.

Para la aplicación tópica de las composiciones líquidas o semisólidas, autocalentadoras y portadoras de principios activos terapéuticos, objeto de esta invención, pueden usarse cualquier tipo de dispositivos bicompartimentales conocidos, tales como sobres, sprays o jeringas bicompartimenta-

les. No obstante, por su facilidad de fabricación y utilización, es recomendable usar un dispositivo del tipo ejemplificado en la Figura 1, el cual también es objeto de la presente invención y comprende un sobre impermeable en su interior, rellenable y cerrable, de tipo similar a los usados para dosificación individual de formulaciones líquidas o semisólidas en cosmética, pero con dos compartimentos estancos, uno para albergar la parte acuosa (W) y otro para albergar la parte orgánica (O), los cuales están separados por una zona pegada, la cual permite que, antes de la aplicación, el sobre se doble por una línea (a) que lo atraviesa; permitiéndose entonces la apertura del sobre mediante un corte (con tijeras, con las manos mediante muescas o un precorte) a lo largo de una línea de corte, p.ej. (b), (b') o (b''), intersectante con la línea de doblado (a), obteniéndose con dicho corte dos aberturas juntas que permiten la salida simultánea de las dos partes de las composición autocalentadora, (W) y (O). Es conveniente que las dosificaciones lleven cantidades comparables de las dos partes. Una ventaja de este dispositivo es que su fabricación y llenado se adapta fácilmente a la maquinaria actual envasadora de geles cosméticos en sobres impermeabilizados.

Las ventajas de la utilización de las composiciones autocalentadoras objeto de la presente invención se derivan de la generación de calor, mediante la cual se alcanzan temperaturas de hasta 45°C aproximadamente. Entre otras ventajas, pueden mencionarse las siguientes:

- Favorecer la absorción del principio activo, debida a una vasodilatación local producida por el calor.
- No producir la irritación propias de las substancias rubefacientes empleadas a veces con este fin.
- Proporcionar una sensación térmica agradable, evitando el contraste térmico con la temperatura de la piel, especialmente importante con los niños.

En los ejemplos adjuntos se muestran dos tipos particulares de composiciones que resultan especialmente adecuadas.

Ejemplos

Ejemplo 1.

Composición autocalentadora antiinflamatoria

Parte acuosa (W).- En 100 ml de agua destilada se disuelven 1.0 g de alcohol benífrico y 0.14 g de diisopropanolamina. Se añade 0.20 g de carbopol y se agita hasta formar un gel transparente.

Parte orgánica (O).- En 100 ml de dimetilsulfóxido se disuelven 1.0 g de piroxicam y 1.8 g de carbopol, agitando hasta formar un gel transparente.

Test de autocalentamiento.- Con una temperatura ambiente de 24-26°C, se tomaron 40 g de cada una de las partes acuosa (W) y orgánica (O) de la composición anterior, se mezclaron homogéneamente y se midió la temperatura a distintos tiempos desde el mezclado. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1:

Test de autocalentamiento

	tiempo / min	temperatura °C
15	0	44
	0.66	43
	1.66	42
20	3	41
	5	38.5
	10	37
	15	36
25	30	33

Ejemplo 2:

Composición autocalentadora descongestionante de las vías respiratorias

Parte acuosa (W): En 100 ml de agua destilada se disuelven 15 g de poliacrilato de glicerina y 0.60 g de etanol 96°, agitando hasta formar un gel transparente.

Parte orgánica (O): En 70 g de polietilenglicol 600 se disuelven 2.5 g de mentol, 1.20 g de eucaliptol, 0.25 g de timol y 0.45 g de guayacol. A la disolución formada se le añaden 25.6 g de poliacrilato de glicerina y se agita hasta formar un gel transparente.

Ejemplo 3:

Dosificación, envasado y aplicación de las composiciones autocalentadoras

En un sobre pegado por el centro como el mostrado en la Figura 1, se colocaron 5 g de parte acuosa y 5 g de parte orgánica de las composiciones de los ejemplos 1 y 2, en los respectivos compartimentos estancos. Tras doblar el sobre por la línea de pegado (a), se cortó el sobre por la línea de corte (b), se presionó por la parte inferior para verter las dos partes simultáneamente sobre la piel, se frotó suavemente con la mano y se produjo un agradable calor, absorbiéndose los geles rápidamente.

REIVINDICACIONES

1. Composiciones portadoras líquidas o semisólidas (tales como pomadas, geles, cremas o pastas) para la administración tópica de principios activos terapéuticos en humanos o animales, caracterizadas porque generan calor en el momento de su aplicación, mediante la mezcla íntima "in situ" de cantidades comparables de dos partes constituyentes, una acuosa y otra orgánica, líquidas o semisólidas, previamente separadas; estando dicha parte acuosa constituida mayoritariamente por agua, por ejemplo en forma de gel acuoso; estando dicha parte orgánica constituida mayoritariamente por productos orgánicos, que, siendo líquidos o semisólidos de por sí o estando en forma espesada o de gel, y siendo farmacéuticamente aceptables para uso tópico, sean total o substancialmente miscibles con agua y den una reacción de mezclado exotérmica; estando los principios activos farmacéuticos suspendidos o disueltos en una de las dos partes o en ambas; y pudiendo contener las mencionadas partes otros componentes minoritarios no-terapéuticos, tales como espesantes, estabilizantes, antioxidantes, perfumes, etc.

2. Composiciones según la reivindicación 1, caracterizadas porque los productos orgánicos que mayoritariamente constituyen la parte orgánica son dimetilsulfóxido, dietilenglicol o polietilenglicol.

3. Composiciones según la reivindicación 2, caracterizadas porque el producto orgánico que mayoritariamente constituye la parte orgánica es dimetilsulfóxido.

4. Composiciones según la reivindicación 2, caracterizadas porque el producto orgánico que mayoritariamente constituye la parte orgánica es dietilenglicol.

5. Composiciones según la reivindicación 2, caracterizadas porque el producto orgánico que mayoritariamente constituye la parte orgánica es polietilenglicol.

6. Composiciones según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizadas porque una o ambas partes contienen hasta un 5% de carbopol como agente espesante o gelificante.

7. Composiciones según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizadas porque una o ambas partes contienen hasta un 5% de polivinilpirrolidona como agente espesante o gelificante.

8. Composiciones según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizadas porque la parte acuosa contiene hasta un 10% de hidroxietilcelulosa como agente espesante o gelificante.

9. Composiciones según cualquiera de las rei-

vindicaciones 1-5, caracterizadas porque una o ambas partes contiene hasta un 30 % de poliacrilato de glicerina como agente espesante o gelificante.

5 10. Composiciones según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque la parte acuosa contiene la cantidad suficiente de una base, soluble en agua y farmacéuticamente aceptable, para conseguir un pH substancialmente neutro.

10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 11. Composiciones según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizadas porque el principio activo farmacéutico es un agente antiinflamatorio no-esteroideo, como piroxicam, cinoxicam, tenoxicam o diclofenac; un anestésico local, como alcohol benzílico, lidocaína o benzocaína; un antibiótico, como ciprofloxacino o amoxicilina; un expectorante o antiséptico, como eucaliptol, timol, guayacol, mentol, alcanfor; un agente anticefílico, como xantinas o extracto de centella; un agente antihistamínico, como prometazina.

12. Composiciones según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizadas porque el principio activo farmacéutico es piroxicam.

13. Composiciones según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-11 caracterizada porque los principios activos son eucaliptol, mentol, timol o guayacol, o mezcla de ellos.

14. Dispositivo bicompartmental (p.ej. del tipo sobre, spray o jeringa) para la aplicación tópica de una composición líquida o semisólida, caracterizado porque la composición aplicada es autocalentadora y portadora de principios activos terapéuticos, como se indica en la reivindicación 1.

15. Dispositivo bicompartmental según la reivindicación 14, caracterizado porque comprende un sobre impermeable en su interior, rellenable y cerrable, de tipo similar a los usados para dosificación individual de formulaciones líquidas o semisólidas en cosmética, pero con dos compartimentos estancos, uno para albergar la parte acuosa (W) y otro para albergar la parte orgánica (O), los cuales están separados por una zona pegada, la cual permite que, antes de la aplicación, el sobre se doble por una línea que lo atraviesa (a); permitiéndose entonces la apertura del sobre mediante un corte (con tijeras, con las manos mediante muescas o un precorte) a lo largo de una línea de corte, p.ej. (b) (b') o (b''), intersectante con la línea de doblado (a), obteniéndose con dicho corte dos aberturas juntas que permiten la salida simultánea de las dos partes de la composición autocalentadora, (W) y (O).

ES 2 074 030 B1

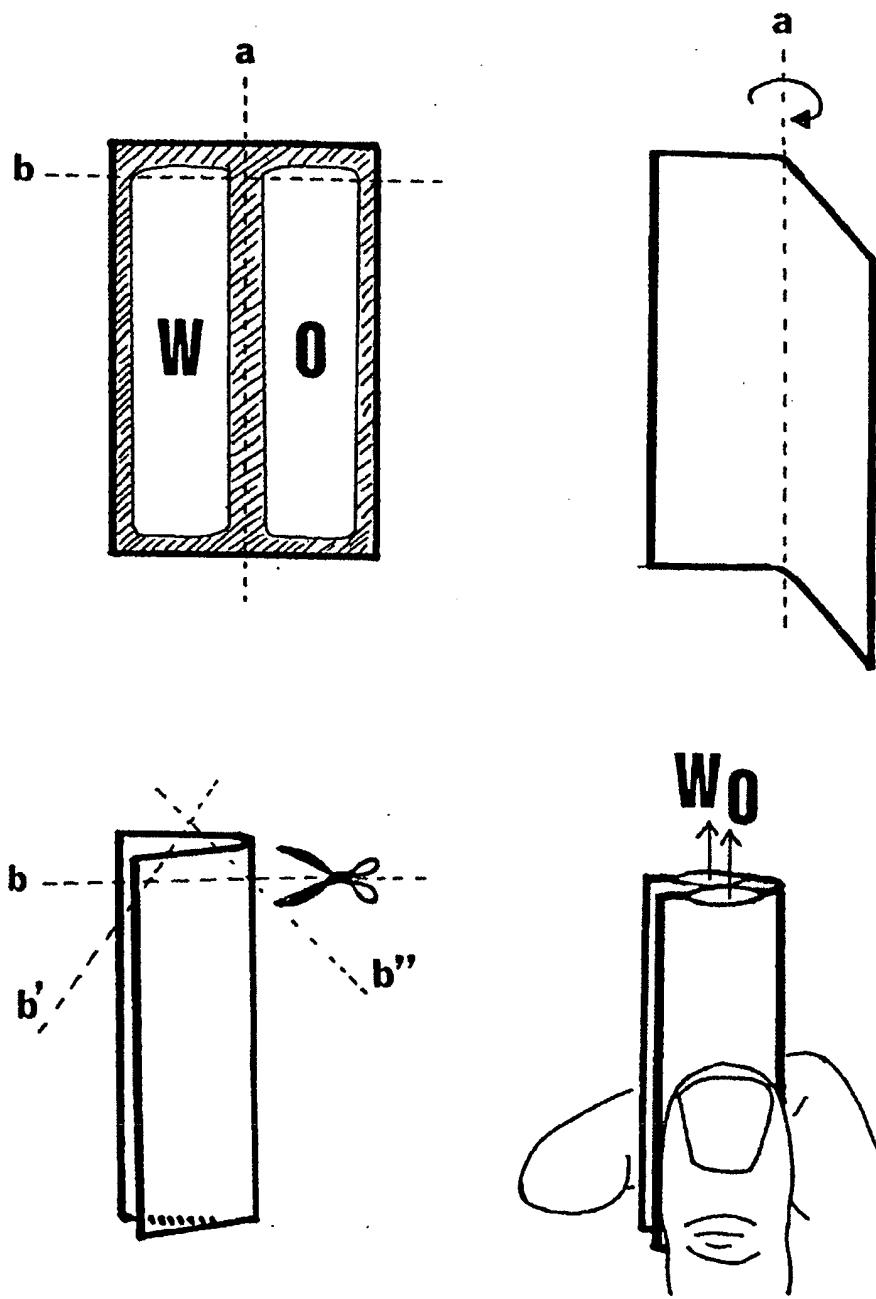


Fig. 1



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

⑪ ES 2 074 030

⑯ N.º solicitud: 9400168

⑰ Fecha de presentación de la solicitud: 31.01.94

⑲ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.º: A61K 9/06, 9/107, 47/20, 47/10

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	GB-1042529-A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 14.09.66 * Páginas 1-4; ejemplos 9,11,12 *	1-3,5,6,13
Y		1,2,4-12,14
Y	ES-8500738-A (PFIZER CORPORATION) 01.11.84 * Páginas 1,6,7,11,12; ejemplos 2,3,8,9,10 *	1,2,4-12
Y	US-3723324-A (V.J. PIERCE) 27.03.73 * Columna 1 *	14
A	EP-0027730-A (JOHNSON COMPANY, LIMITED) 29.04.81	1,2,4,5
A	US-3250680-A (J. MENKART et al.) 10.05.66	1,2,5
A	US-3592936-A (A.D. MARCUS) 13.07.71	1-3,6
A	US-4781926-A (HYON et al.) 01.11.88 * Columna 3; ejemplos *	1-8
A	GB-1357000-A (BRITISH-AMERICAN TOBACCO CO. LTD.) 19.06.74 * Páginas 1-3 *	1,2,4,5

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº: